



②1 Aktenzeichen: P 39 12 153.4-27
②2 Anmeldetag: 13. 4. 89
④3 Offenlegungstag: —
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 2. 8. 90

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Stein, Christoph v., Dr.rer.nat.; Nieciecki, Alexander
von, Dr.rer.nat., 8000 München, DE

⑦2 Erfinder:

gleich Patentinhaber

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 33 23 710 A1
DE 31 13 445 A1
DE 31 08 817 A1
DE 28 36 770 A1
DE 26 12 958 A1
DE-OS 23 02 059
DE-OS 20 30 532
DE-OS 20 30 237
DE-OS 15 86 083
DE-OS 15 11 688
EP 02 98 481 A2

Voigt R. Lehrbuch der pharmazeutischen
Technologie Verlag Chemie, Weinheim-Deerfield
Beach, Florida-Basel, 5. Auflage 1984, S. 501;
Bauer, K.H., K.-H. Frömming u. C. Führer,
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart-New York 1986, S. 285;
Brown, M.u.L.J. Leeson Protection of
Oxygen-Sensitive Pharmaceuticals with Nitrogen,
Journal of Pharmaceutical Sciences 58, 242-245,
(1969);
Schnieders, B. Bundesgesundheitsamt,
Bekanntmachung über die Zulassung und Registrier-
ung von Arzneimitteln, Pharmazeutische Zeitung 129,
1689 (1984);
Bundesgesundheitsamt, Sulfithaltige Arzneimittel,
Pharmazeutische Zeitung 134, 561 (1989);

Herler, R.u.H.G. Winkler, Chemie-Tabellen, S. 89-90,
Aulis-Verlag, Köln 1970;
v. Stein Ch. Elektrolyt- und kohlehydratfreie
Aminosäuren- infusionslösung - Entwicklung eines

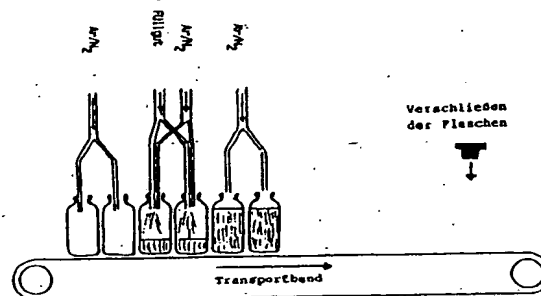
Weitere Bibliographieangaben siehe Rückseite

⑤4 Verfahren zur sauerstoffarmen Abfüllung von oxidationsempfindlichen Lösungen

Lösungen oxidationsempfindlicher Inhaltsstoffe werden
unter anderem durch Verdrängung des Sauerstoffs mit Hilfe
von Schutzgas hergestellt und abgefüllt. Eine weitgehende
Eliminierung ist bisher nur mit entsprechendem Aufwand zu
realisieren. Bei dem beschriebenen Verfahren wird durch
Einsatz von Stickstoff/Argon-Mischungen die Effektivität
mit einfachen Mitteln verbessert und ein Zusatz chemischer
Stabilisatoren entbehrlich.

Aus der Lösung wird Sauerstoff durch Stickstoff verdrängt.
Der Luftraum der Endbehälter wird bei mindestens einem
der drei Verfahrensschritte Leerflaschenbegasung, Bega-
sung während des Füllvorganges, Nachbegasung des Kopf-
raumes mit einer Argon N₂-Mischung gespült, welche 5-70%
Argon enthält.

Herstellung und Abfüllung-oxidationsempfindlicher Flüssig-
keiten und Lösungen in Ampullen, Flaschen, Vials und ande-
re Gefäße.



validierten Verfahrens zur Herstellung, 1.Mitt.
Ermittlung wesentlicher Voraussetzungen für die
Herstellung und Lagerung, Krankenhaus-
pharmazie 9, 399-405, (198v. Stein Ch. Elektrolyt- und
kohlehydratfreie Aminosäuren- infusionslösung -
Entwicklung eines validierten Verfahrens zur
Herstellung, 1.Mitt. Ermittlung wesentlicher
Voraussetzungen für die Herstellung und Lagerung,
Krankenhaus- pharmazie 9, 399-405, (1988);
Fa. Linde AG, München, Preisinformation;

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur sauerstoffarmen Abfüllung von Lösungen nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Die sauerstoffarme Abfüllung von Lösungen ist erforderlich, um die Stabilität oxidationsgefährdeter Inhaltsstoffe zu verbessern und so die Entstehung möglicherweise toxischer oder anderweitig schädlicher Reaktionsprodukte zu verhindern sowie eine längere Haltbarkeit zu gewährleisten. Von besonderer Bedeutung sind dabei Sicherheit und Reproduzierbarkeit des Verfahrens. Bei Arzneimitteln und Kosmetika können darüber hinaus nur solche Gase eingesetzt werden, die physiologisch unbedenklich sind und möglichst auch sonst keine unerwünschten Veränderungen von Eigenschaften der Lösung verursachen.

Es ist bekannt, daß zur Entfernung von Sauerstoff aus Lösungen und den zur Abfüllung vorgesehenen Behältnissen vor allem Stickstoff oder Kohlendioxid Verwendung finden (1-3). Aus den deutschen Offenlegungsschriften DE-OS 31 13 445 und DE-OS 23 02 059 sind Verfahren zum Verpacken von Lebensmitteln bekannt, bei denen der Restsauerstoff im Kopfraum nach dem Füllvorgang durch Stickstoff, CO₂ oder Argon verdrängt werden kann (6, 7). In machen Fällen wird außerdem eine Evakuierung des Kopfraumes der befüllten Endbehältnisse sowie der Ansatzbehälter durchgeführt. Ein wesentlicher Vorteil der Entfernung des Sauerstoffes ist der Umstand, daß auf diese Weise das oxidative Abbaureaktionen verursachende Agens entfernt wird, während es durch Zugabe entsprechender Hilfsstoffe wie z. B. Sulfite nur inaktiviert wird. Solche Hilfsstoffe können zahlreiche Nebenreaktionen mit Inhaltsstoffen eingehen deren Produkte insbesondere bei Arzneimitteln zunehmend mit dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden (4, 5).

Die bisher bekannten Verfahren der Inertbegasung haben jedoch Nachteile. Durch eine Evakuierung des Kopfraumes von Endbehältnissen ist zwar eine Verminderung des Sauerstoffs möglich; das entstehende Druckgefälle begünstigt aber die Diffusion von Sauerstoff während der Lagerung und hat einen Anstieg des Sauerstoffgehaltes in der Lösung zur Folge (7).

Die geringere Dichte und Wasserlöslichkeit von Stickstoff gegenüber Sauerstoff bedingt im Kopfraum von Behältnissen einen sehr schnellen Austausch gegen Sauerstoff aus der Luft, wodurch die Effizienz des gesamten Verfahrens erheblich gefährdet werden kann (9). Selbst bei Infusionsflaschen zu 500 ml Füllvolumen mit einem Kopfraum-/Flüssigkeitsvolumenverhältnis von 1 : 6,2 genügt z. B. bereits der Sauerstoffgehalt der Luft im Kopfraum um eine zuvor sauerstofffreie Lösung auf über 80% der Sättigungskonzentration zu rekontaminieren (10).

Je kleiner das Füllvolumen ist, desto ungünstiger wird in der Regel das Volumenverhältnis von Lösung zur Gasphase. Kohlendioxid bewirkt eine Ansäuerung wässriger Lösungen und bildet mit zahlreichen Metallionen unlösliche Salze.

Argon weist die Nachteile der vorgenannten Gase nicht auf, ist aber bei gleicher chemischer Reinheit erheblich teurer als Stickstoff (11).

Die Verwendung flüssiger Gase ist vergleichsweise sehr aufwendig. Außerdem ist der teilweise absichtlich erzeugte Überdruck in den Behältnissen unerwünscht, wenn Gebinde nach ihrer Abfüllung durch Wärmeeinwirkung sterilisiert werden sollen (6, 8).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren gemäß Oberbegriff des Anspruchs 1 so zu verbessern, daß die Effektivität der Sauerstoffeliminierung aus der Lösung bzw. aus dem Endbehältnis auf eine preisgünstige Weise gesteigert werden kann.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß zumindest bei einem Verfahrensschritt der Luftraumbegasung des Endbehältnisses ein Gemisch aus Argon und Stickstoff angewendet wird, wobei dieses Gemisch je nach Größe des Endbehältnisses und nach Füllmenge 5-70% Argon enthält, das auch einen niedrigeren chemischen Reinheitsgrad als der üblicherweise verwendete Stickstoff aufweisen kann.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen darin, daß durch den Argonanteil im Kopfraum der Behältnisse der Gasaustausch mit der Umgebungsluft erheblich erschwert wird.

Die Anwesenheit von Argon im Kopfraum bewirkt ferner, verglichen mit dem ausschließlichen Einsatz von Stickstoff, überraschenderweise eine relative Anreicherung des Sauerstoffs in der Gasphase. Das genaue Mischungsverhältnis innerhalb des beanspruchten Bereichs ist in hohem Maße von zahlreichen in weiten Grenzen veränderlichen Faktoren wie z. B. dem Füllvolumen (0,3-1000 ml) oder dem Zeitbedarf für die einzelnen Schritte abhängig. Die gezielte Anwendung einer solchen Mischung zur Leerflaschenbegasung, während des Füllvorgangs und/oder zur Nachbegasung des Kopfraumes nach Beendigung des Füllvorganges verursacht nur einen vergleichsweise geringfügigen Kostenanstieg gegenüber herkömmlichen Verfahren zumal das Argon von Fall zu Fall durchaus mit einem niedrigeren Reinheitsgrad eingesetzt werden kann.

Diese ausgeprägte Steigerung der Effektivität und Sicherheit des Verfahrens macht einen Zusatz von Antioxidantien wie Sulfite in zahlreichen Fällen entbehrlich und beseitigt somit gesundheitliche Risiken, welche mit dieser Substanz verbunden sind (8).

Beispiel zur praktischen Anwendung

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung soll anhand der Figuren am Beispiel von Infusionslösungen näher erläutert werden. Sie ist in gleicher Weise auf Injektionsflaschen (Vials), Ampullen, Tropfen, Säfte und andere abgepackte Lösungen anwendbar.

Fig. 1 Abfüllvorrichtung,

Fig. 2 Sauerstoffgehalt der Lösung bei Infusionsflaschen 500 ml in Abhängigkeit vom zur Leerflaschenbegasung verwendeten Druck,

Fig. 3 Sauerstoffgehalt des Kopfraumes bei Infusionsflaschen 500 ml in Abhängigkeit vom zur Leerflaschenbegasung verwendeten Druck,

Fig. 4 Beziehung zwischen dem Sauerstoffgehalt der Lösung und des Kopfraumes,

Fig. 5 Einfluß des Zeitraumes zwischen Ende Befüllung und Verschließen der Flaschen auf den Sauerstoffgehalt der Lösung.

Die Anlage in Fig. 1 ermöglicht die automatische Abfüllung von Infusionslösungen. Zur Entfernung des Sauerstoffs aus den Leerflaschen und dem Kopfraum über der Lösung sind links und rechts neben den beiden Füllrohren zwei Begasungslangen angebracht.

Um die Einschleppung von O₂ durch den Füllvorgang zu vermeiden wird beim Füllen ebenfalls mit Inertgas gespült. Je nach Füllvolumen der abzufüllenden Flaschen ergeben sich unterschiedliche Füllzeiten. Die Begasung erfolgt synchron zur Abfüllung.

Die unterschiedlichen Zeiträume von 4,9 zw. 6,6 Sekunden zwischen dem Ende der Befüllung und dem Verschließen der Flasche sind bei den Nennfüllvolumina 500 und 1000 ml dadurch bedingt, daß die Flaschen zwar gleichzeitig befüllt, aber nacheinander manuell mit einem Gummistopfen verschlossen werden. Wie aus Fig. 2 zu entnehmen ist, hat die Wahl des zur Vorbegasung verwendeten Inertgases erheblichen Einfluß auf den Sauerstoffgehalt der zum Zeitpunkt der Abfüllung sauerstofffreien Lösung.

Im Falle von Stickstoff ist die Lösung nach einer Zeit von 6,6 sec zwischen Ende der Befüllung und Verschließen der Flasche wegen des Gasaustausches im Kopfraum bereits zu etwa 30% der Sättigungskonzentration rekontaminiert. Nach 4,9 sec liegt die Rate noch über 20%. Wird jedoch statt Stickstoff Argon verwendet, fallen die entsprechenden Werte auf etwa 18 bzw. 14% ab. Dabei zeigt sich, daß schon eine Mischung von Argon und Stickstoff im Verhältnis 20 : 80 eine überraschend gute Wirkung erzielt.

Bei den Flaschen zu 500 ml wurden ergänzend zu den Messungen des Sauerstoffgehaltes der Lösung auch Bestimmungen im Kopfraum durchgeführt. Die in Fig. 3 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß der O₂-Anteil der Gasphase bei der Argon/Stickstoff-Mischung erheblich höher liegt und sich nur relativ gering von den Werten von Argon unterscheidet. Zur weiteren Aufklärung der Ursachen dieses Phänomens wurden die Sauerstoffwerte der Lösung gegen diejenigen des Kopfraumes aufgetragen (Fig. 4). Für die Mischung und reines Argon ergibt sich eine erkennbar geringere Steigung der Geraden. Das bedeutet, daß durch die Anwesenheit von Argon die Gleichgewichtsverteilung des Sauerstoffs zugunsten der Gasphase verschoben wird.

Einen vollkommenen entgegengesetzten Effekt besitzt dagegen Kohlendioxid. Bei der Verwendung dieses Gases zur Spülung der Leerflaschen unter identischen Bedingungen bewirkt die, verglichen mit Argon, etwa 15mal bessere Wasserlöslichkeit (9) und Verdrängung der Luft (O₂) durch höheres Molekulargewicht/Dichte einen Unterdruck von etwa 550 mbar gegenüber 57 mbar bei reinem Argon. Dennoch liegen die in Lösung gemessenen Sauerstoffwerte deutlich höher als bei reinem Argon bzw. einer N₂/Ar-Mischung (Fig. 5).

In dieser Abbildung ist die Zunahme des Sauerstoffgehaltes der Lösung in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Befüllen und Verschließen der Flasche dargestellt. Es wird deutlich, daß bereits der Einsatz einer Mischung mit nur 20% Argon zur Leerflaschenbegasung eine erheblich geringere Streuung der Sauerstoffwerte bei zeitlichen Schwankungen zur Folge hat und insgesamt einen größeren Spielraum an dieser Stelle ermöglicht.

Eine Verwendung von Ar/N₂-Mischungen während des Füllvorganges und/oder zur Nachbegasung hat eine weitere Steigerung der Effektivität zur Folge. Die Einschleppung von Luft, welche durch Turbulenzen während der Befüllung und durch Entfernung des Füllndorns auf dem Kopfraum nach Beendigung des Füllvorganges verursacht wird, ist auf diese Weise zu korrigieren. Der O₂-Restgehalt von etwa 5% welcher bei linearer Extrapolation auf den Zeitpunkt 0 in Fig. 5 bei allen Begasungsvarianten verbleibt, kann auf diese Weise minimiert werden.

Literatur

(1) Voigt R.

Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie
Verlag Chemie, Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel
5. Auflage 1984 S. 501

- (2) Bauer, K.-H., K.-H. Frömming und C. Führer
Pharmazeutische Technologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1986 S. 285
- (3) Brown, M. und L. J. Leeson
Protection of Oxygen-Sensitive Pharmaceuticals with Nitrogen
Journal of Pharmaceutical Sciences 58, 242—245 (1969)
- (4) Schnieders, B. Bundesgesundheitsamt
Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln
Pharmazeutische Zeitung 129, 1689 (1984)
- (5) Bundesgesundheitsamt
Sulfithaltige Arzneimittel
Pharmazeutische Zeitung 134, 561 (1989)
- (6) DE-OS 23 02 059
- (7) DE 31 13 445 A1
- (8) EP 02 98 481 A2
- (9) Herler, R. und H. G. Winkler
Chemie-Tabellen S. 89—90
Aulis-Verlag, Köln 1970
- v. Stein Ch.
Elektrolyt- und kohlenhydratfreie Aminosäureninfusionslösung-Entwicklung eines validierten Verfahrens zur Herstellung
1. Mitt. Ermittlung wesentlicher Voraussetzungen für die Herstellung und Lagerung
Krankenhauspharmazie 9, 399—405 (1988)
- (11) Fa. Linde AG, München, Preisinformation

Patentansprüche

1. Verfahren zur sauerstoffarmen Abfüllung von oxidationsempfindlichen Lösungen aus dem pharmazeutischen und kosmetischen Bereich durch Entfernung des Sauerstoffs aus der Lösung und dem Luftraum der Endbehälter mittels Inertbegasung, wobei die Luftraumbegasung drei Verfahrensschritte umfassen kann, nämlich die Leerflaschenbegasung, die Begasung während dem Füllen und die Nachbegasung des Kopfraumes, **dadurch gekennzeichnet**, daß zumindest bei einem Verfahrensschritt der Luftraumbegasung des Endbehältnisses ein Gemisch aus Argon und Stickstoff angewendet wird, wobei dieses Gemisch je nach Größe des Endbehältnisses und nach Füllmenge 5—70% Argon enthält, das auch einen niedrigeren chemischen Reinheitsgrad als der üblicherweise verwendete Stickstoff aufweisen kann.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemisch aus Argon und Stickstoff zumindest bei zwei Verfahrensschritten der Luftraumbegasung des Endbehältnisses angewendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch aus Argon und Stickstoff bei allen drei Verfahrensschritten der Luftraumbelegung des Endbehältnisses angewendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch aus Argon und Stickstoff 5—40% Argon enthält.

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

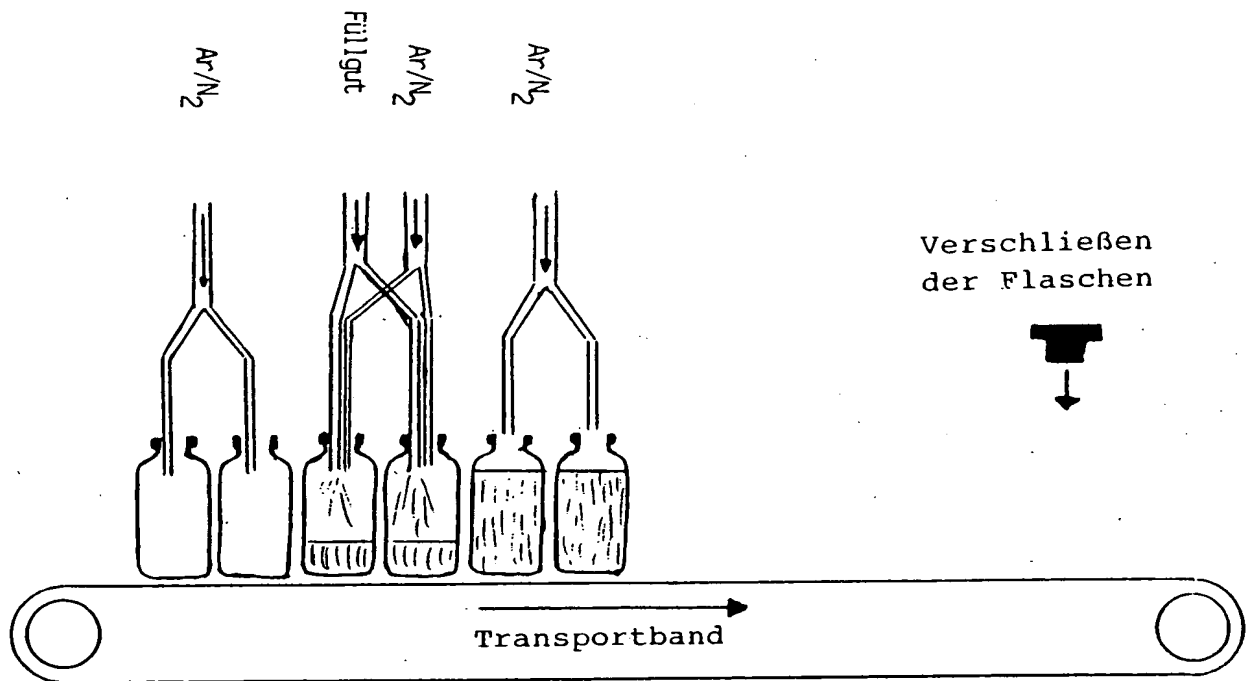
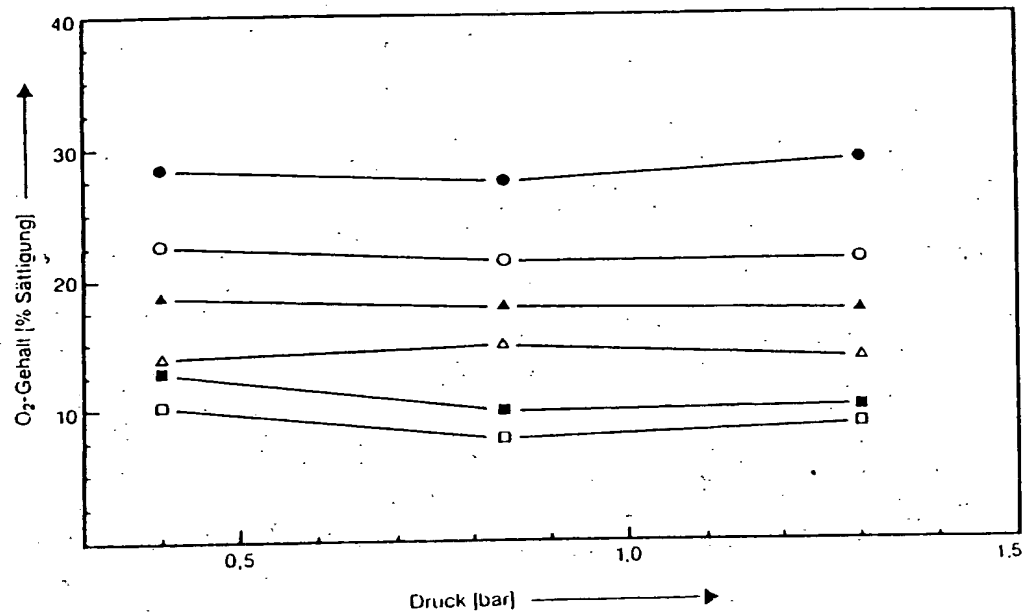


Fig.1

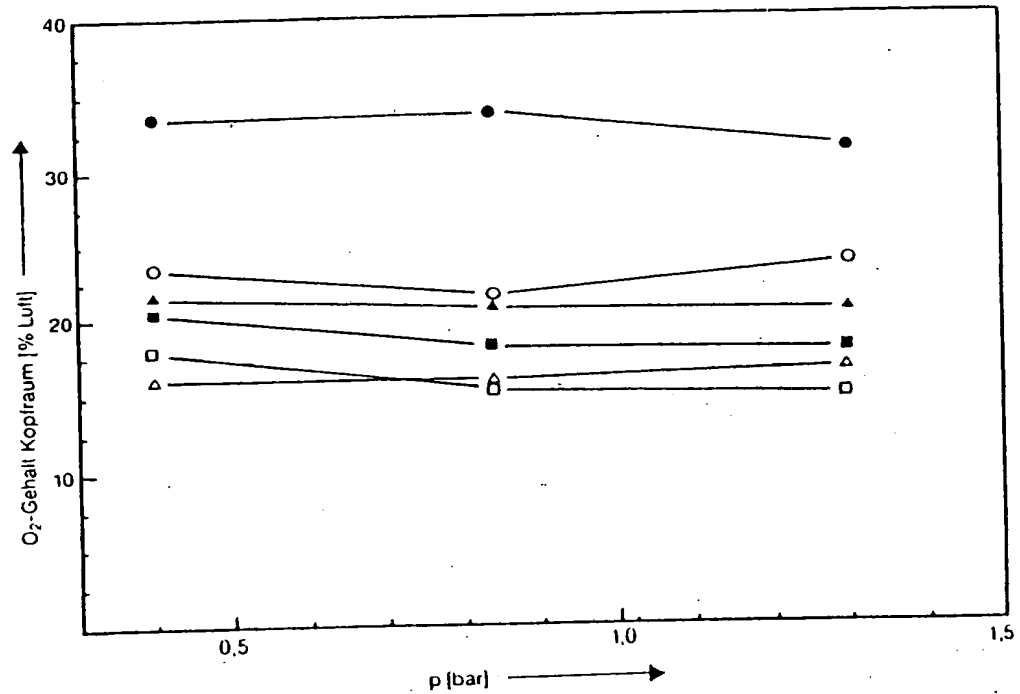
Fig. 2



● = N₂, 6,6 sec offen
○ = N₂, 4,9 sec offen
▲ = Ar/N₂ 20:80, 6,6 sec offen

△ = Ar/N₂ 20:80, 4,9 sec offen
■ = Ar, 6,6 sec offen
□ = Ar, 4,9 sec offen

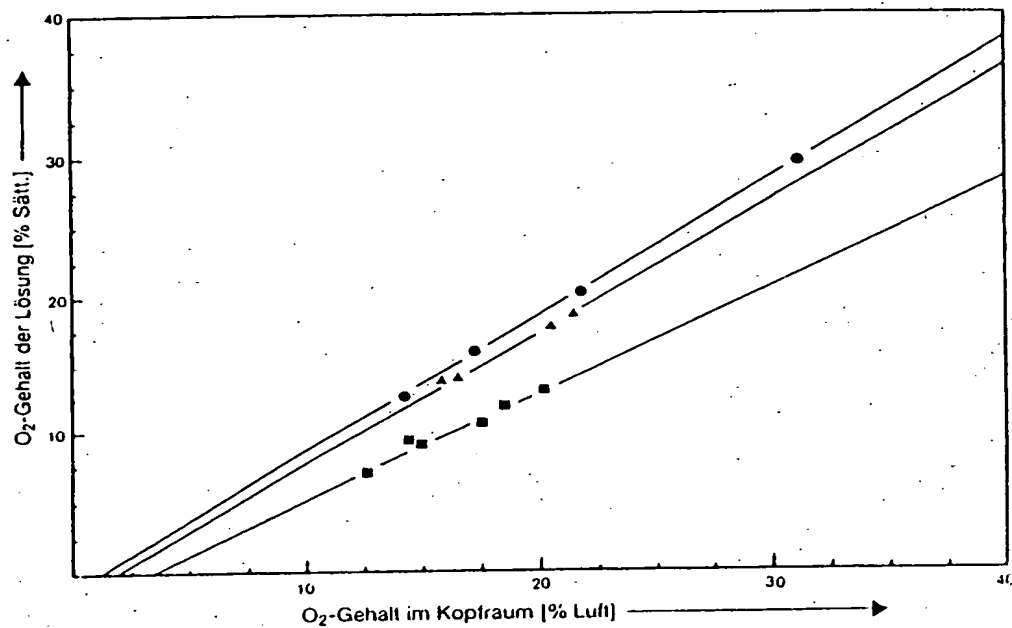
Fig. 3



● = N₂, 6,6 sec offen
 ○ = N₂, 4,9 sec offen
 ▲ = Ar/N₂ 20:80, 6,6 sec offen

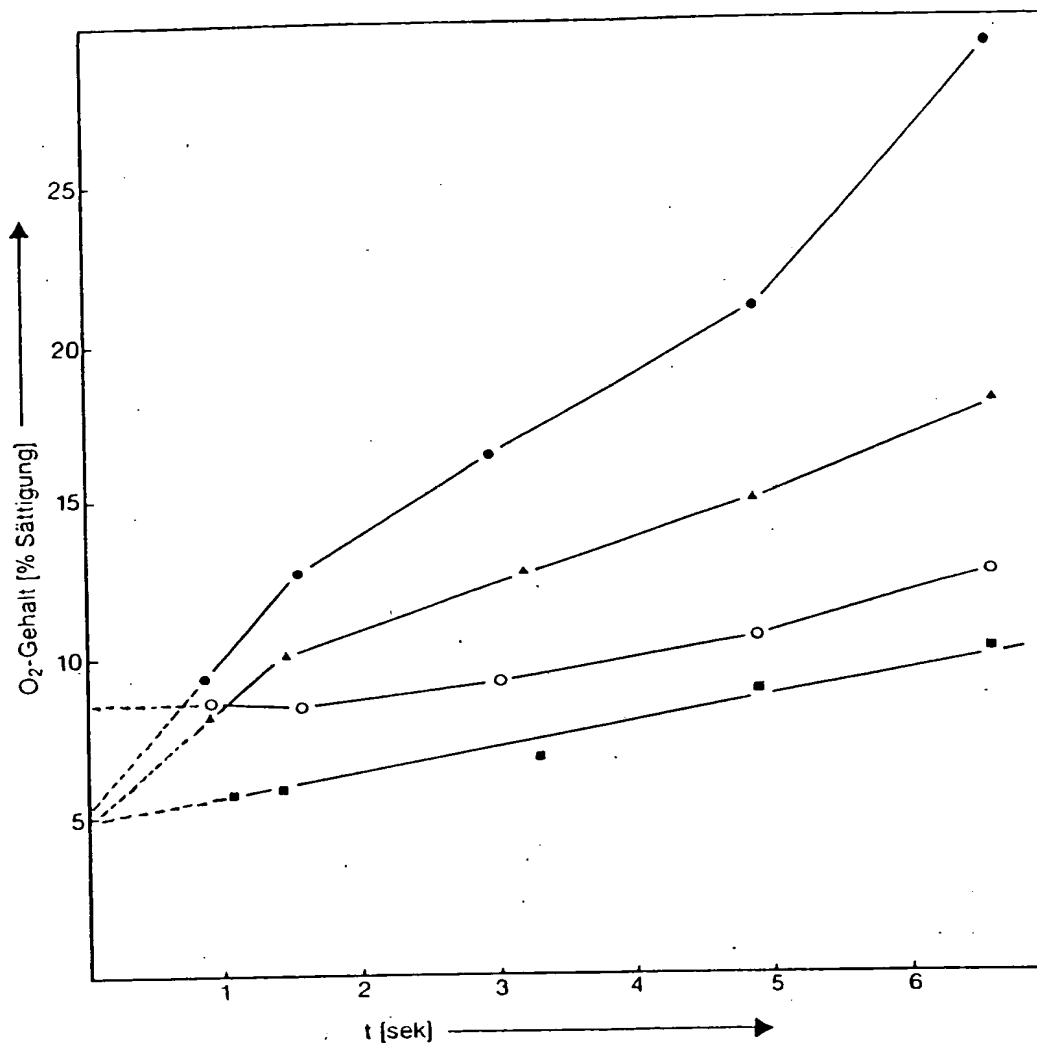
△ = Ar/N₂ 20:80, 4,9 sec offen
 ■ = Ar, 6,6 sec offen
 □ = Ar, 4,9 sec offen

Fig. 4



- = Stickstoff
- ▲ = Argon/Stickstoff 20:80
- = Argon

Fig. 5



- = Stickstoff
- ▲ = Stickstoff/Argon 80:20
- = Argon
- = Kohlendioxid